

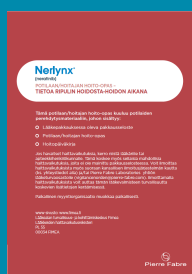
nerlynx®
(neratinib)

**KOULUTUSMATERIAALI
RIPULIN HOITOA KOSKEVA OPAS
TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE**

Tämä asiakirja kuuluu NERLYNX-valmisteen riskienhallintasuunnitelman (RMP) materiaaleihin.

Saatavilla on myös potilaille suunnattuja perehdytysmateriaaleja, jotka on annettava jokaiselle potilaalle NERLYNX-hoidon aloittamisen yhteydessä. Näitä materiaaleja ovat:

- Pakkausseloste
- Hoitopäiväkirja
- Potilaan/hoitajan hoito-opas



NERLYNX on tarkoitettu jatkettuun liitännäishoitoon varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastaville aikuispotilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma, kun trastutsumabiin perustuvan liitännäishoidon loppuun saattamisesta on alle vuosi.¹

Täydelliset tiedot, ks. NERLYNX-valmisteen valmisteyhteenvedo.¹

JOHDANTO JA TAVOITTEET²

- Tässä oppaassa pyritään antamaan terveydenhuollon ammattilaisille tietoa vaikean ripulin riskistä ja ripulin hoidosta potilailla, joille määrätään NERLYNX-valmistetta.
- Potilaille on kerrottava tästä riskistä.
- Oppaan päätavoitteena on antaa:
 - Tietoa ripulista
 - Tietoa potilaista, joihin kohdistuu ripulin riski
 - Tietoa ripulin hoidosta: ennaltaehkäisy, NERLYNX-annoksen muuttaminen, ruokavalion muutokset
 - Tietoa siitä, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

KÄYTÄNNÖN TIETOA NERLYNX-HOIDOSTA¹

NERLYNX-hoito on aloitettava ja toteutettava syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Käyttöaihe

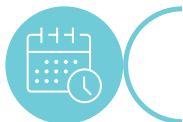
NERLYNX on tarkoitettu jatkettuun liitännäishoitoon varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastaville aikuispotilaille, joiden kasvaimet yli-ilmentävät HER2:ta tai joiden kasvaimissa on HER2-geenin monistuma, kun trastutsumabiin perustuvan liitännäishoidon loppuun saattamisesta on alle vuosi.

Suosittelun annos

NERLYNX-valmisteen suositeltu annos on 240 mg eli kuusi 40 mg:n tablettia suun kautta kerran vuorokaudessa. Hoitoa jatketaan vuoden ajan.

Antotapa

NERLYNX-hoidon aloittamisen yhteydessä aloitetaan aina ripulilääkitys (ripulin primaariprofylaksi).



NERLYNX otetaan ruoan kanssa, mieluiten aamuisin joka päivä, ja sitä otetaan jatkuvasti 1 vuoden ajan.



Tabletteja ei saa pureskella, murskata, liuottaa eikä pilkkoa ennen nielemistä.



Greippiä, granaattiomenaa tai greippi- tai granaattiomenamehua ei saa nauttia missään muodossa NERLYNX-hoidon aikana.



Potilaalle kerrotaan, että mikäli NERLYNX-annos unohtuu tai potilas oksentaa annoksen, väliin jäänyttä annosta ei saa korvata. NERLYNX-hoitoa jatketaan seuraavalla päiväannoksella aikataulun mukaisesti.

TIETOA RIPULIN RISKISTÄ^{1,3,4,5,6}

Kun 1 660 potilasta sai NERLYNX-valmistetta monoterapiana ilman loperamidiestolääkitystä (mm. ExteNET tutkimuksessa):¹

- 94,6 %:lla ilmeni vähintään 1 ripuliepisodi;
- 37,5 %:lla ilmoitettiin vaikeusasteen 3 ripulia ja 0,2 %:lla vaikeusasteen 4 ripulia;
- 14,4 % lopetti NERLYNX-hoidon, ja annosta pienennettiin 24,7 %:lla potilaista;
- 1,9 % oli sairaalahoidossa.

Ripuli ilmeni yleensä ensimmäisen kuukauden aikana. 83,6 % potilaista ilmoitti tätä haittaa ensimmäisellä viikolla ja 46,9 % toisella viikolla (mediaaniaika ensimmäisen ripuliepisodin alkamiseen oli 2 vuorokautta).¹

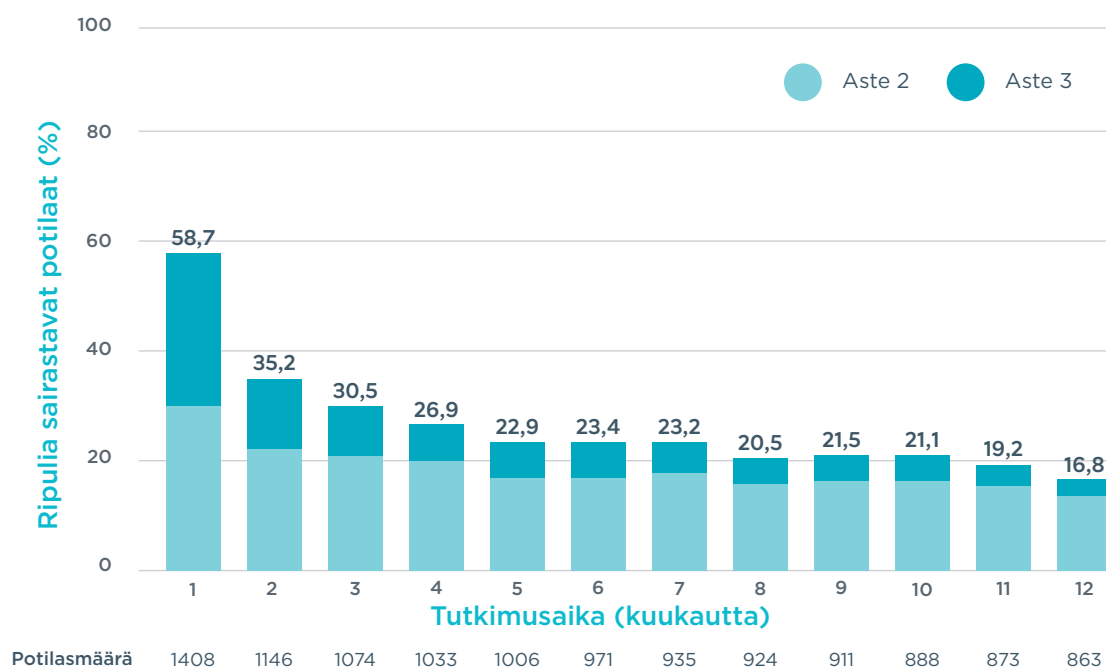
ExteNET-tutkimuksessa mediaaniaika vaikeusasteen ≥ 3 tapahtuman alkamiseen NERLYNX-hoidon yhteydessä oli 8 vuorokautta ja mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen ripulin alkamiseen oli 2 vuorokautta.³

Yhden ripuliepisodin (kaikki vaikeusasteet) mediaanikesto oli 2 vuorokautta.¹

Ripulin (kaikki vaikeusasteet) esiintymistiheyden mediaani oli 8 episodtia/potilas⁶ ja ripulin kumulatiivinen mediaanikesto oli 59 päivää. Vaikeusasteen 3 ripulin kumulatiivinen mediaanikesto oli 5 päivää.¹

Ripuli saattaa olla vaikeaa, ja siihen saattaa liittyä kuivumista.

Ripulin (asteet 2 ja 3) ilmaantuvuus ja vaikeusaste eri ajankohtina, ExteNET-tutkimuksen tiedot^{4,5}



Kuva muokattu lähteestä Chan A. ym. 2016 ja neratinibin EPAR-asiakirjasta (ExteNET-tutkimuksen tutkimuspopulaatio, ei profylaktista ripulilääkitystä)

On huomattava, että ExteNET-tutkimuksessa ripulin esiintyminen NERLYNX-hoidon yhteydessä ei näyttänyt vaikuttavan kliinisiin hoitotuloksiin: tautivapaata elossaoloa invasiivisen taudin suhteen kuvaavat Kaplan-Meier-käyrät olivat 2 vuoden ajan samankaltaiset potilailla, joilla esiintyi ripulia ensimmäisten 7 NERLYNX-hoitopäivän aikana, ja potilailla, jotka eivät ilmoittaneet ripulia ensimmäisten 7 hoitopäivän aikana.⁶

TIETOA RIPULIN RISKISTÄ^{1,3,4,5,6}

Ripulin hoito kokonaisuutena perustuu ripulin vaikeusasteeseen, jota arvioidaan NCI:n CTCAE luokituksen version 4.0 mukaisesti.

Vaikeusaste 1	Ulostuskertoja vuorokaudessa < 4 enemmän kuin lähtötasolla Avanteen erityis lievästi runsaampaa kuin lähtötasolla.
Vaikeusaste 2	Ulostuskertoja vuorokaudessa 4-6 enemmän kuin lähtötasolla Avanteen erityis kohtalaisesti runsaampaa kuin lähtötasolla.
Vaikeusaste 3	Ulostuskertoja vuorokaudessa ≥ 7 enemmän kuin lähtötasolla Pidätyskyvyttömyys; sairaalahoito aiheellista; avanteen erityis merkittävästi runsaampaa kuin lähtötasolla; rajoittaa päivittäistä itsestä huolehtimista.
Vaikeusaste 4	Henkeä uhkaavat seuraukset Kiireellinen interventio aiheellinen.

Taulukko 1: ripulin vaikeusasteet (NCI CTCAE versio 4.0)

NCI: Yhdysvaltain National Cancer Institute instituutti; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Potilaat, joihin kohdistuu ripulin riski^{1,2,6}:

Ripulin riski kohdistuu erityisesti potilaisiin, joilla on jostakin syystä kroonista tai toistuvaa ripulia, esim. merkittävä krooninen aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus tai äskettäinen akuutti ruoansulatuskanavan häiriö, jonka merkittävänä oireena esiintyy ripulia (esim. Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus, imeytymishäiriö tai vaikeusasteen ≥ 2 ripuli ennen hoitoa syystä riippumatta).^{1,2}

Tilannetta pahentavia riskitekijöitä ovat samanaikaiset lääkitykset ja muut altistavat tilat, mm. korkea ikä ja munuaisten vajaatoiminta.^{1,2}

Etninen tausta oli ainoa lähtötasotekijä, jolla oli merkitsevä yhteys vaikeamman ripulin esiintymiseen. Vaikeamman ripulin todennäköisyys oli aasialaisilla potilailla merkitsevästi suurempi kuin valkoihoisilla. Muihin etnisiin ryhmiin kuuluvilla vaikeamman ripulin todennäköisyys oli merkitsevästi pienempi kuin valkoihoisilla.⁶

RIPULIN HOITO

NERLYNX-hoidon aikana esiintyvän ripulin hoitokeinoja ovat seuraavat:¹

- ennaltaehkäisevä ripulilääkitys
- NERLYNX-annoksen asianmukaiset muutokset (ripulin vaikeusasteen mukaisesti)
- ruokavalion muutokset ripulin yhteydessä.

1. Ennaltaehkäisevä ripulilääkitys:

Ennaltaehkäisevän ripulilääkityksen on todettu pienentävän ripulin ilmaantuvuutta ja lieventävän sen vaikeusastetta NERLYNX-hoitoa saavilla potilailla.⁷

Potilaita on neuvottava aloittamaan ennaltaehkäisevä ripulilääkitys ensimmäisen NERLYNX-annoksen yhteydessä.¹

Ennaltaehkäisevää ripulilääkitystä on suositeltavaa käyttää NERLYNX-hoidon ensimmäisten 1-2 kuukauden ajan; se on aloitettava ensimmäisen NERLYNX-annoksen yhteydessä ja sitä on jatkettava tarvittaessa.¹

Jos potilaalle kehittyy ripuli ennaltaehkäisevästä ripulilääkityksestä huolimatta, voi olla aiheellista muuttaa ripulilääkitystä, keskeyttää NERLYNX-hoito ja/tai pienentää NERLYNX-annosta (ks. taulukot 2 ja 3).

2. NERLYNX-annoksen muuttaminen ripulin vuoksi:

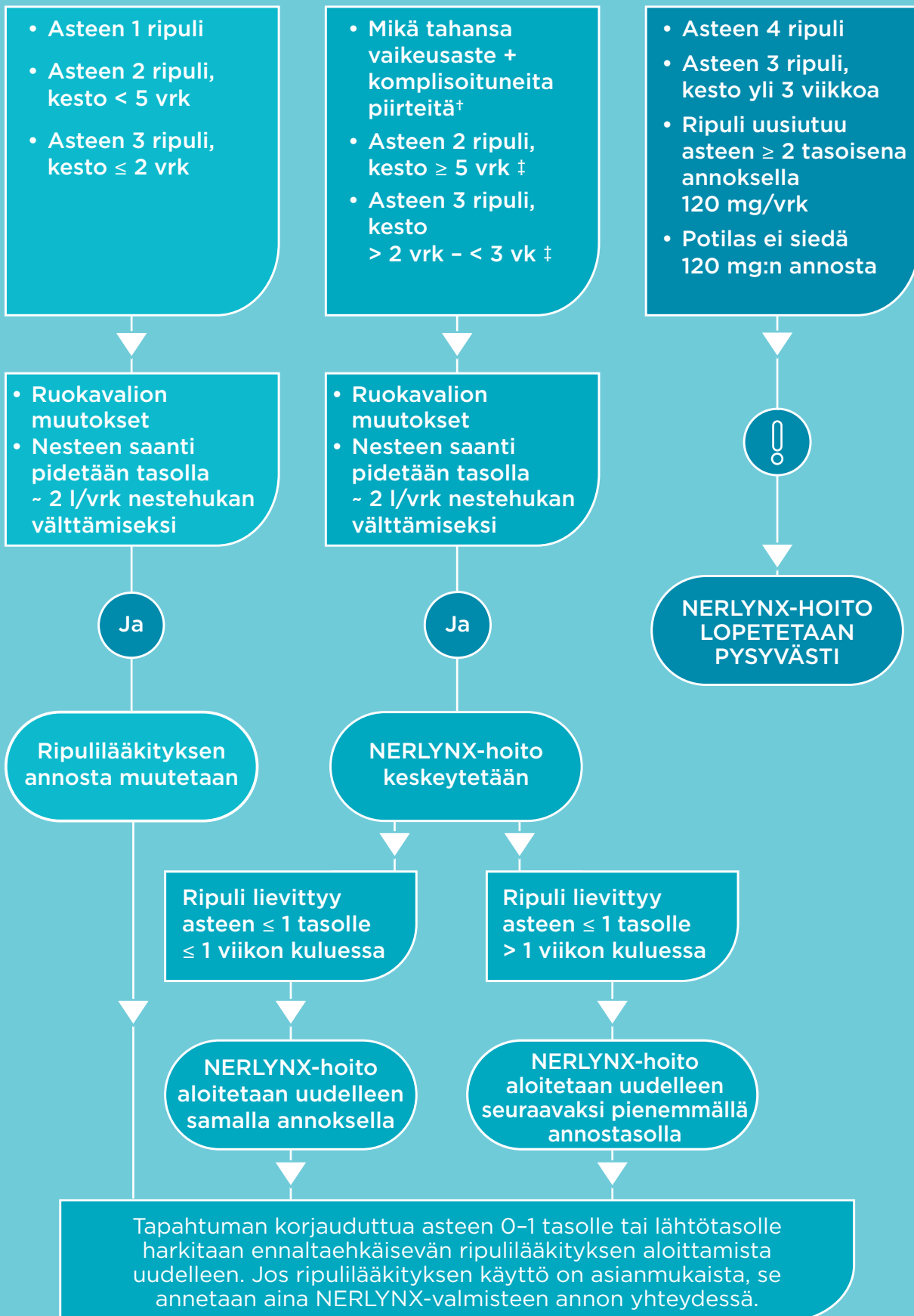
Seuraavassa taulukossa esitetään ohjeet NERLYNX-annoksen muuttamiseen ripulin vuoksi.

Annostaso	NERLYNX-annos
Suosittelava aloitusannos	240 mg vuorokaudessa (6 kpl 40 mg:n tabletteja)
Ensimmäinen annoksen pienennys	200 mg vuorokaudessa (5 kpl 40 mg:n tabletteja)
Toinen annoksen pienennys	160 mg vuorokaudessa (4 kpl 40 mg:n tabletteja)
Kolmas annoksen pienennys	120 mg vuorokaudessa (3 kpl 40mg:n tabletteja)

Taulukko 2: NERLYNX-annosmuutokset¹

Muu toksisuus voi edellyttää hoidon keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. oheinen valmisteyhteenveto).

Taulukko 3: NERLYNX-annosmuutokset ripulin vaikeusasteen mukaan¹



[†] Komplisoituneita piirteitä ovat kuivuminen, kuume, hypotensio, munuaisten vajaatoiminta sekä asteen 3 tai 4 neutropenia.

[‡] Parhaasta mahdollisesta lääketieteellisestä hoidosta huolimatta.

3. Ruokavalion muutokset ripulin yhteydessä

Potilaita on neuvottava muuttamaan ruokavaliotaan ripulin minimoimiseksi.

Seuraavia keinoja voidaan harkita ripulin hoitoon potilaan tilan ja elämäntilanteen mukaan:^{8,9}

SUOSITELTAVAA:



Pienien aterioiden syöminen tiheästi.



Runsaampi kirkkaiden nesteiden juominen.

Kirkkaita nesteitä on pyrittävä juomaan noin 2 litraa vuorokaudessa. Näihin lasketaan vesi, urheilujuomat, lihaliemi, laiha kofeiiniton tee, kofeiinittomat virvoitusjuomat, kirkkaat mehut ja hyytelöjuoma.



Helposti sulavien ruokien suosiminen

(vähäjätteinen ruokavalio).

Näitä ovat banaani, riisi, omenasose ja paahtoleipä.

VÄLTETTÄVÄÄ:



Ulostuslääkkeet ja ulostetta pehmentävät aineet.



Kofeiini, alkoholi, maitotuotteet, rasva, kuitu, appelsiinimehu, greippimehu, granaattiomenamehu, luumumehu ja mausteiset ruoat.

TÄRKEÄÄ LISÄTIETOA

Tämän oppaan lisäksi on saatavilla potilaille suunnattuja perehdytysmateriaaleja, jotka on annettava potilaalle NERLYNX-hoidon aloittamisen yhteydessä:

- Pakkausseloste
- Potilaan/hoitajan hoito-opas
- Hoitopäiväkirja.

Näiden materiaalien avulla pyritään lisäämään potilaiden tietoisuutta haittavaikutusten ja erityisesti ripulin riskistä ja kannustamaan potilaita ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos kyseisiä haittavaikutuksia ilmenee.

Potilaita kehoitetaan täyttämään hoitopäiväkirjaa päivittäin. Hoitopäiväkirja on tarkoitettu helpottamaan ripulin hoitoa, ja potilaita on kehoitettava ottamaan se mukaan kaikille käynneille terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla.

EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-riskitasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

ja/tai Pierre Fabre Pharma Norden -yhtiön lääketurvaosastolle
vigilancenorden@pierre-fabre.com.

Viitteet:

1. NERLYNX-valmisteyhteenveto, toukokuu 2023
2. NERLYNX-valmisteen riskienhallintasuunnitelma, helmikuu 2023
3. Mortimer J ym. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: analyses from the randomized phase III ExteNET trial. Breast Cancer Res. 2019 Feb 27;21(1):32. Electronic Supplementary Material
4. Chan A ym. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet Oncol. 2016; 17:367-77.
5. European Medicines Agency Public Assessment Report (EPAR). Nerlynx EMA/CHMP/525204/2018.
6. Mortimer J ym. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: analyses from the randomized phase III ExteNET trial. Breast Cancer Res. 2019 Feb 27;21(1):32.
7. NERLYNX United States Package insert (USPI). June 2018
8. <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/diarrhea>
9. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/constipation/GI-complications-pdq#_29